

Mucormicosis cerebral

Cerebral mucormycosis

Edgard Eliud Castillo Tamara (1), Juan Manuel Montaña Lozada (2)

RESUMEN

La mucormicosis comprende manifestaciones sindrómicas causadas por una infección emergente, de curso agudo y alta tasa de mortalidad, que es ocasionada por organismos oportunistas (hongos) pertenecientes a la división phylum *Glomeromycota*, subfilum *Mucoromycotina*, del orden mucorales. Especies como *Mucor circinelloides*, *Rhizopus oryzae* y *Lichtheimia corymbifera* se encuentran con frecuencia, tienen un hábitat ubicuo, se aíslan en diferentes regiones geográficas y se hallan en materia orgánica en descomposición, frutas, pan de trigo, centeno, en la basura y en el suelo. Tienen predisposición a infectarse personas con algún grado de inmunocompromiso (diabetes mellitus, desnutrición, cáncer, VIH, entre otros). Sus agentes etiológicos se encuentran entre los gérmenes con mayor frecuencia aislados en el aire, lo cual explica claramente la vía de entrada de las esporas en los casos pulmonares y rino-órbito-cerebrales. Es característico que cursen con coagulopatía, trombosis, invasión vascular, isquemia tisular e infartos. Su detección oportuna y la instauración rápida del tratamiento son claves para el pronóstico y la supervivencia.

PALABRAS CLAVE: micosis; zigomicosis; mucormicosis; infecciones oportunistas (DeCS).

SUMMARY

Mucormycosis encompasses syndromic manifestations due to an emergent infection, of acute course and a high mortality rate, caused by opportunistic organisms (fungi) belonging to the phylum glomeromycota subfilum mucoromycotina division of the mucorales order. Species such as *Mucor circinelloides*, *Rhizopus oryzae* and *Lichtheimia corymbifera* are frequently found, having a ubiquitous habitat they can be isolated in different geographical regions, being commonly found in decomposing organic matter, fruits, wheat bread, rye, garbage and soil. People with some degree of immunocompromise (diabetes mellitus, malnutrition, cancer, HIV, among others) are predisposed. Its etiology is among the first frequently isolated sites in the air, clearly explaining the entry pathway of sporangiospores in pulmonary and rhinoorbit-cerebral cases that characteristically present with coagulopathy, thrombosis, vascular invasion, tissue ischemia and heart attacks. Its timely detection and rapid establishment of treatment are key to prognosis and survival.

KEYWORDS: mycoses; zygomycosis; mucormycosis; opportunistic infections (MeSH).

- (1) Neurólogo clínico, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; máster en Neuroelectrodiagnóstico, Universidad de Barcelona, Barcelona, España; médico egresado de la Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia; coordinador del Programa de Neurología, Clínica de la Universidad del Sinú “Elías Bechara Zainum”, seccional Cartagena, Cartagena Colombia.
- (2) Residente de IV año de Neurología, Universidad del Sinú Elías Bechara Zainum seccional Cartagena, Cartagena, Colombia; especialista en Administración Pública y Auditoría en Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia; médico egresado de la Unidad Central del Valle del Cauca, Cali, Colombia.

INTRODUCCIÓN

La mucormicosis es una infección micótica poco frecuente, también conocida como zigomicosis o phycomycosis, de baja prevalencia, que comprende manifestaciones sindrómicas a causa de una infección emergente, de curso agudo y con alta tasa de morbilidad, debido a organismos oportunistas (hongos) pertenecientes a la división phylum *Glomeromycota*, subfilum *Mucoromycotina*, del orden de los mucorales (1,2).

Descrita por Arnold Paltauf en 1885 como una infección fúngica, comúnmente en huéspedes deshidratados, inmunocomprometidos y acidóticos (1-4). Especies como *Mucor circinelloides*, *Rhizopus oryzae* y *Lichtheimia corymbifera* se encuentran con frecuencia, tienen un hábitat ubicuo, se pueden aislar en diferentes regiones geográficas y suelen hallarse en la materia orgánica descompuesta, frutas, pan de trigo, centeno y en el suelo (2-5).

Por su baja frecuencia, no ha sido posible realizar grandes ensayos clínicos aleatorizados y la mayoría de los datos disponibles sobre epidemiología, diagnóstico y tratamiento provienen de informes y series de casos, sin embargo, se ha descrito una incidencia que varía entre 0,43 y 1,7 casos por millón de habitantes, con cierta preferencia por el sexo masculino, que representa el 8,3-13% de todas las infecciones fúngicas diagnosticadas post mórtem (4-7). Se consideran factores predisponentes las personas con algún grado de inmunocompromiso (8).

Sus agentes etiológicos se encuentran entre los gérmenes con mayor frecuencia aislados en el aire, lo que explica claramente la vía de entrada de las esporangiosporas en los casos pulmonares y rino-órbito-cerebrales, los cuales característicamente cursan con coagulopatía, trombosis, invasión vascular, isquemia tisular e infartos (2-3).

ETIOPATOGENIA

Los agentes etiológicos de la mucormicosis pueden ser aislados en diferentes regiones geográficas, géneros como *Apophysomyces* y *Saksenaea* han sido reportados en regiones húmedas y cálidas del planeta, en tanto que las especies de *Cunninghamella* se aíslan en zonas más frías, como en el norte de los Estados Unidos y algunas partes de Europa (8).

El subfilum *Mucoromycotina*, del orden de los mucorales, cuenta con una enzima llamada cetona reductasa que cataliza en ambientes ácidos, presencia de cuerpos cetónicos e hiperglicemia (8).

Otro factor descrito como estimulante del ambiente de los mucorales es el hierro libre en suero (Fe^{2+}). Se considera que los mucorales son los únicos hongos capaces de almacenar el hierro en forma de ferritina, a través de la enzima

cigoferritina, la cual en estado de acidosis (cetoacidosis diabética) genera una disociación ácida de la transferrina que favorece el desacople de los iones de Fe^{2+} unidos a la transferrina y condiciona una mayor concentración de Fe^{2+} libre en suero. Lo anterior aumenta la disponibilidad de hierro coadyuvante para el transporte de los mucorales hacia el medio intracelular y con ello favorece su crecimiento y posterior patogenia (9,10).

Este tipo de hongo es de crecimiento rápido, libera gran cantidad de esporas a través del aire, y constituye un contaminante relativamente frecuente del medio ambiente, en particular en ambientes cerrados como laboratorios de microbiología clínica. Se considera que todos los seres humanos tienen una amplia exposición a los mucorales durante las actividades diarias. El hecho de que la mucormicosis sea una infección humana poco común refleja la eficacia del sistema inmunológico intacto (9-11).

FACTORES DE RIESGO

En la tabla 1 se presentan los factores relacionados con el aumento del riesgo para la infección por mucorales productores de mucormicosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Diversidad de signos y síntomas podría generar la afectación emergente en el curso de la mucormicosis. Hasta

Tabla 1. Factores de riesgo para mucormicosis

1. Metabólico	a. Cetoacidosis diabética b. Diabetes no controlada c. Acidosis metabólica crónica d. Terapia con hierro
2. Inmunosupresión	a. Neutropenia b. Infección por VIH c. Tratamiento con corticoides d. Trasplante órganos sólidos e. Trasplante células hematopoyéticas
3. Ruptura de piel o tejidos blandos	a. Quemaduras b. Inoculación térmica c. Heridas quirúrgicas d. Traumatismos
4. Otros	a. Desnutrición b. Neonatos prematuros c. Uso de drogas ilícitas d. Tratamiento con deferoxamina

Fuente: tomado y modificado de: (1), (4), (33) y (40).

ahora no ha sido reportada infección o propagación de persona a persona. Se describen tres modos de transmisión: la inhalatoria, la ingestión y la entrada por vía percutánea de las esporas (1).

La presentación clínica más frecuentemente descrita ha sido la infección rino-órbito-cerebral, causada por lo general por el *Rhizopus oryzae*, que supone comenzar con la inhalación de esporas en los senos paranasales de un huésped susceptible (DM y acidosis en el 70%) (5,12).

Suele presentarse como una sinusitis aguda acompañada de fiebre, cefalea y congestión nasal purulenta. Todos los senos paranasales pueden verse involucrados, en tanto que la diseminación a estructuras contiguas como el paladar, la órbita y el encéfalo progresa con rapidez. Se han descrito pocos casos de mucormicosis rino-órbito-cerebral de curso lento e indolente, la cual progresa en semanas (1,13-15).

Tras la diseminación hacia áreas contiguas de los senos paranasales, se genera la invasión vascular de las hifas que produce una reacción de fibrina desarrollada por el *Mucor thrombi*, y se establece necrosis tisular; se observan escaras nasales y palatinas en forma de «U» en un 19-40% (16), destrucción de cornetes, eritema, edema perinasal y periorbitario, proptosis, ceguera y cianosis a nivel de la piel que cubre los senos o el área orbitaria (17,18).

La extensión de la infección a través del seno etmoidal produce trastornos del estado de conciencia, mientras que la afectación del vasa vasorum de las ramas sensoriales del V par craneal ocasiona parestesias a nivel facial, e incluso se ha descrito infestación del seno cavernoso adyacente, con la posterior afectación de pares craneales (III, IV, VI), trombosis del seno y lesión de la arteria carótida, y una mortalidad del 79% (tabla 2) (5,18).

El pronóstico tras la rápida evolución sigue siendo desfavorable, con una alta mortalidad (19). Pese a que la llegada al sistema nervioso central (SNC) es generalmente consecuencia de una infección sistémica, se han dado a conocer múltiples casos de mucormicosis aislada del SNC (20). Aproximadamente dos tercios de los casos han sido relacionados con uso de sustancias psicoactivas endovenosas, que se presume asociado con material contaminado. Se cree que la fungemia y la posterior llegada al encéfalo es análoga a otras presentaciones como la afectación renal (20-22). Algunos pacientes han presentado coinfecciones por VIH, sin embargo, no está claro que sea un factor de riesgo independiente (22).

Los síntomas principales de esta presentación aislada son la alteración del estado de conciencia y el déficit neurológico focal, con predilección por los núcleos basales y el lóbulo frontal (22).

Otras variantes de presentación como la mucormicosis pulmonar se caracterizan por producir fiebre, hemoptisis,

Tabla 2. Síntomas en mucormicosis

Fiebre	44
Ulceración o necrosis nasal	38
Inflamación periorbitaria o facial	34
Disminución de la visión	30
Oftalmoplejía	29
Sinusitis	26
Dolor de cabeza	25

Fuente: tomado y modificado de (14) y (34).

neumonía, cavitaciones, necrosis e infarto alveolar, y se extienden a estructuras contiguas como mediastino, con mayor probabilidad de diseminación hemática (23).

La mucormicosis pulmonar presenta una mortalidad cercana al 87% y un desenlace más complejo con respecto a la presentación rino-órbito-cerebral (5,23-25), probablemente por condiciones propias de los pacientes e incluso por la incapacidad del manejo quirúrgico extenso de los tejidos afectados (23,26).

Infrecuente pero con alta morbimortalidad, la mucormicosis del tracto gastrointestinal ocurre como resultado de la ingesta de esporas, y el estómago es el sitio más afectado, con un 58% de los casos, seguido del colon con el 32% (27). Clínicamente se manifiesta con dolor abdominal y hematemesis por úlceras necróticas que producen perforación, infarto o necrosis intestinal, peritonitis y shock hemorrágico (22,27).

Los informes de casos de mucormicosis renal aislada se determinan tras una fungemia que enmarca una relación con la presencia de catéteres intravenosos, uso de fármacos, sustancias psicoactivas o SIDA. Los pacientes manifiestan síntomas como fiebre, dolor abdominal, especialmente en los flancos, y puño-percusión (24,28).

La inoculación de esporas a través de la dermis (heridas, quemaduras, venopunción, entre otros) establece la mucormicosis cutánea, que se manifiesta con eritema, dolor, calor e induración única que produce lesiones similares a una ectima y necrosis tisular rápidamente progresiva, lo cual refleja la presencia de un infarto isquémico. La diseminación a tejidos profundos es poco usual (22).

Finalmente, la mucormicosis diseminada ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con inmunocompromiso severo y en individuos que han recibido deferroxamina (29). De los pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral o pulmonar, el 40-50% presenta diseminación de la enfermedad, con una tasa de mortalidad entre el 90% y el 100% y una media del 96% (5,22,29).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es complejo, su agente etiológico hace parte de la flora habitual en vías respiratorias (8,10,22,29). Se requiere un alto índice de sospecha clínica, realización de cultivos e histopatología para identificar la presencia de hifas características del microorganismo, que pueden ser la única evidencia de infección (29). Es necesario el cultivo en repetidas ocasiones para evitar resultados en falso (30). Los resultados del cultivo se deben contextualizar con la enfermedad subyacente para determinar la administración de tratamiento antimicótico (8,28,30).

Utilizar técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras histológicas, parece ser una opción prometedora para establecer el diagnóstico de mucormicosis cuando los cultivos son negativos (22,31,32). La espectrometría de masas con tiempo de vuelo de ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI-TOF) se puede utilizar para identificar las especies en muestras de cultivo (31,32).

Otras pruebas como el 1,3-beta-D-glucano y el galactomanano de *Aspergillus*, usadas con frecuencia ante la sospecha de infección fúngica invasiva, suelen ser negativas en la mucormicosis debido a los componentes propios de los mucorales que no comparten características medidas en dichas pruebas. Una evaluación endoscópica de los senos paranasales en busca de necrosis tisular favorece la obtención de muestras e hifas características, sin embargo, su ausencia no debe disuadir el diagnóstico cuando el cuadro clínico sea muy sugestivo (31,32).

Las imágenes diagnósticas pueden determinar el impacto sobre los senos paranasales y evaluar estructuras contiguas como los ojos y el encéfalo (4,5,8,22). La tomografía computarizada (TC), por su fácil acceso y mayor sensibilidad que la resonancia magnética (RM) para detectar erosiones óseas, será el estudio inicial. Los hallazgos en TC incluyeron: edema severo de la cavidad nasal (cornetes, pared y piso nasal lateral y tabique), engrosamiento mucoperióstico de los senos paranasales, erosión ósea, invasión orbitaria y en menor medida tumefacción de los tejidos blandos faciales y engrosamiento de la grasa retroantral (8,22,25,29). La RM mejorará la detección de la afectación intracraneal, intraorbitaria y de los senos cavernosos (25,29).

TRATAMIENTO

Se fundamenta en la reducción o control de los factores de riesgo, la administración precoz y segura de fármacos antimicóticos y la eliminación completa de todos los tejidos infectados, a través de diversas técnicas quirúrgicas (21-23,25,28,29). Debido a las dificultades y el retardo para establecer un diagnóstico definitivo, muchos pacientes serán tratados empíricamente, tan solo con factores de riesgo de

infección y cultivos positivos o síndromes clínicos compatibles (2,8,22). El inicio tardío de una terapéutica podría impactar desfavorablemente el pronóstico de los pacientes (21-23,25,28,29).

ANTIFÚNGICOS

La anfotericina B liposomal intravenosa (IV) es considerada inicialmente el fármaco de elección (8,14,21, 22,28). De forma alternativa, por intolerancia a la anfotericina B o de inicio gradual por vía oral, se tiene disponibilidad de posaconazol o isavuconazol (8,14,21,22,28).

El esquema con anfotericina B liposomal se inicia a dosis de 5 mg/kg/día, que se puede aumentar a 10 mg/kg/día, en un intento por controlar la infección; no se han realizado estudios controlados que indiquen dosis totales de anfotericina B liposomal. Sin embargo, son de tener en cuenta los posibles efectos adversos y las consecuencias del uso crónico de este fármaco. Pese a ello, se prefieren las formulaciones lipídicas de anfotericina B (en lugar de desoxicolato de anfotericina B) para administrar una dosis alta con menos nefrotoxicidad (8,14,21,22,28).

El posaconazol y el isavuconazol son azoles de amplio espectro, activos in vitro contra los agentes de la mucormicosis y que están disponibles en formulaciones tanto parenterales como orales (22). Para los pacientes que han respondido a una formulación liposomal de anfotericina B, se puede utilizar posaconazol o isavuconazol para la terapia de reducción oral. Se considera que la anfotericina B debe usarse hasta que el paciente haya mostrado signos de mejoría, lo que suele tardar varias semanas (14,22,28,33).

La dosis recomendada para posaconazol oral es de 300 mg cada 12 horas en las primeras 24 horas, continuando con 300 mg cada 24 horas en presentaciones de liberación retardada o IV. Esta última debe ser evitada en paciente con aclaramiento renal < 50 ml/minuto, debido al potencial de acumulación de betadex sulfobutil éter sódico, componente altamente nefrotóxico (22). El objetivo de las concentraciones séricas de posaconazol deberá ser > 1 mcg/ml, tras una semana de medicación, e incluso podrían llevarse a niveles superiores en mucormicosis grave (22).

Por otra parte, el isavuconazol se formula a dosis de carga durante las primeras 48 horas, administrando 200 mg (es decir, dos cápsulas) cada 8 horas por 6 dosis, y se continúa 24 horas después de la última dosis del esquema de carga con 200 mgs cada 24 horas (22). En algunas series multicéntricas se mostró una eficacia similar y una tasa de mortalidad equiparable a esquemas de anfotericina B, lo cual pudiera sugerir cierta eficacia clínica en el tratamiento de la mucormicosis; sin embargo, no es una recomendación firme (14,22,33).

Se considera que la terapia farmacológica debe continuar hasta que haya resolución clínica e imagenológica de los signos y síntomas de enfermedad activa y se logre el control del inmunocompromiso, o bien los factores de riesgo concomitantes cuando sea posible (14,22).

En algunos casos puede indicarse de forma indefinida debido a la falta de control de los factores de riesgo asociados (22).

En la actualidad no se considera que haya datos concluyentes o firmemente convincentes que respalden alguna forma de terapia farmacológica combinada, por lo que no se recomienda en las principales pautas de tratamiento (22).

Cirugía

Las técnicas quirúrgicas deben considerar el desbridamiento agresivo con extirpación de la totalidad del tejido necrótico (8,22,31). En ocasiones es factible el desbridamiento endoscópico con una extracción limitada de tejido, conservando ciertos grados estéticos, especialmente en las presentaciones rino-órbito-cerebrales (8,14,21,22,31). Por otra parte, en infección extensa que no se considere susceptible de extirpación completa, es fundamental la instauración de la terapia farmacológica de forma oportuna (8,14,21,22,28).

Otras terapias

En la actualidad no se tiene evidencia fiable sobre otras alternativas terapéuticas, se han encontrado reportes anecdóticos de tratamiento con equinocandinas y oxígeno

hiperbárico, sin que se pueda generalizar. Otros agentes antifúngicos no fueron efectivos (22). El uso de agentes quelantes de hierro podría generar algún tipo de beneficio, con excepción del deferasirox, el cual ha presentado aumento del riesgo de complicación en mucormicosis (34-37).

CONCLUSIONES

La mucormicosis es un síndrome emergente de curso agudo, causado por agentes fúngicos ante factores predisponentes relacionados con el inmunocompromiso, la hiperglucemia y la acidosis. En la mayoría de los casos, a pesar del diagnóstico precoz y el tratamiento multimodal con terapia farmacológica y quirúrgica extensa, continúa teniendo altas tasas de mortalidad. Una excepción es la afectación cutánea, que rara vez genera diseminación (5,34,38).

Los estudios complementarios establecen un mejor abordaje para diagnóstico y plan terapéutico oportuno en la infección rino-órbito-cerebral, sin embargo, el pronóstico es especialmente desfavorable para los pacientes con afectación encefálica, debut de hemiplejía, alteración profunda del estado de conciencia, del seno cavernoso o de la carótida (2,5,8,34,39).

Se requiere mayor investigación en este tipo de agentes infecciosos para direccionar terapias farmacológicas más específicas, seguras y con mayor impacto en el pronóstico de los pacientes.

Conflicto de interés

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

REFERENCIAS

1. Acosta Behrends C, Lucio Leonel E, Uribe Campos A, Gómez Mata, Br. Mucormicosis rinocerebral de origen dental: reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. Mucormicosis rinocerebral de origen dental: reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2014;36(2):68-72. doi:10.1016/j.maxilo.2012.04.005.
2. Bonifaz A. Mucormicosis y entomofotoromicosis (zigomicosis). En: *Micología médica básica*. 4.a edición. México, D. F.: McGraw-Hill; 2012. p. 399-415.
3. Bonifaz A, Barrón T, Collazo-Jaloma J. Zigomicosis (mucormicosis) cutánea en paciente con leucemia. *Actas Dermosifiliogr*. 2002;93(8):514-7. doi: 10.1016/S0001-7310(02)76625-8
4. Julián Castrejón A, Crespo Reinoso, P. Mucormicosis rinocerebral: reporte de un caso y revisión de la literatura, revista mexicana de cirugía bucal y maxilofacial. *Rev Mex Cir Bucal Maxilofac*. 2020;16(1):22-6 doi: 10.35366/93384.
5. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaefele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):634-53. doi: 10.1086/432579.
6. Metzen D, Böhm H, Zimmermann M, Reuther T, Kübler AC, Müller-Richter, UDA. Mucormycosis of the head and neck. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40(8): e321-7. doi: 10.1016/j.jcms.2012.01.015.
7. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54 (Suppl 1): S23-34. doi: 10.1093/cid/cir866.
8. Bravo JH, Agudelo AM, Cortés A, Matta L. Mucormicosis rino-órbito-cerebral de origen dental. *Biomédica*. 2018;38:27-31 doi: 10.7705/biomedica.v38i0.3383.
9. Ibrahim AS, Spellberg B, Edwards J Jr. Iron acquisition: A novel prospective on mucormycosis: Pathogenesis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:620-5. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283165fd1.
10. Kim J, Forston J, Cook H. A fatal outcome from rhinocerebral mucormycosis after dental extractions: A case re-

- port. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59:693-7. doi: 10.1053/joms.2001.23407.
11. Pozo Laderas JC, Pontes Moreno A, Pozo Salido C, Robles Arista JC, Linares Sicilia MJ. Disseminated mucormycosis in immunocompetent patients: a disease that also exists. *Rev Iberoam Micol.* 2015;32:63-70. doi: 10.1016/j.riam.2014.01.006
12. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, Chen SC. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):26-34. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.011.
13. Harrill WC, Stewart MG, Lee AG, Cernoch P. Chronic rhinocerebral mucormycosis. *Laryngoscope.* 1996;106(10):1292-7. doi: 10.1097/00005537-199610000-00024.
14. Romero-Trujillo E, Crespo-Morfin PB, López-Tirado DI, Olvera-Díaz A, Chavira-Guerrero LR. Mucormycosis rinocerebral crónica. *Rev Med MD.* 2018;10(4):356-8.
15. Gonzalez-Ballester D, Gonzalez-Garcia R, Moreno C, Ruiz L, Monje F. Mucormycosis of the head and neck: report of five cases with different presentations. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011;10:1-8. doi: 10.1016/j.jcms.2011.10.015.
16. Scharf E L, Cloft H J, Wijdicks E. *Mucor* Thrombus. *Neurocrit care.* 2016;24(2): 268–272. doi: 10.1007/s12028-015-0186-x.
17. Rajagopalan S. Serious infections in elderly patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005;40(7):990-6. doi: 10.1086/427690.
18. Escudos JA, Escudos CL. Tumores de párpados, conjuntivales y orbitarios: un atlas y un libro de texto. 3.a ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
19. Magri CJ, Piscopo T. Rhinocerebral mucormycosis complicated by diabetes insipidus; a case report and literature review. *Infect Dis Clin Pract.* 2010;18:56-61. doi: 10.1097/IPC.0b013e3181a6539e.
20. Zhang GJ, Zhang SK, Wang Z, Zhu YX, Kong J, Huang LL, et al. Fatal and rapid progressive isolated cerebral mucormycosis involving the bilateral basal ganglia: a case report. *Front Neurol.* 2020;11:295. doi: 10.3389/fneur.2020.00295.
21. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikos, G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol.* 2018;56(Suppl 1):93-101. doi: 10.1093/mmy/myx101.
22. Cox GM. Mucormycosis (zygomycosis). UpToDate 2020. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/mucormycosis-zygomycosis/print>
23. Cheng VCC, Chen JHK, Wong SCY, Leung SSM, So SYC, Lung DC, et al. Hospital outbreak of pulmonary and cutaneous zygomycosis due to contaminated linen items from substandard laundry. *Clin Infect Dis.* 2016;62(6):714-21. doi: 10.1093/cid/civ1006.
24. Sundermann AJ, Clancy CJ, Pasculle AW, Liu G, Cumbie RB, Driscoll E, et al. How clean is the linen at my hospital? The mucorales on unclean linen discovery study of large united states transplant and cancer centers. *Clin Infect Dis.* 2019;68(5):850-3. doi: 10.1093/cid/ciy669.
25. Almyroutis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant.* 2006;6(10):2365-74. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01496.x.
26. Espíldora-Hernández J, Pérez-López C, Abarca-Costalago M, Nuño-Álvarez E. Pulmonary Mucormycosis at onset of diabetes in a young patient. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(9):531-3. doi: 10.1016/j.arbres.2016.11.010.
27. Cheng VC, Chan JF, Ngan AH, To KK, Leung SY, Tsoi HW, et al. Outbreak of intestinal infection due to *Rhizopus microsporus*. *J Clin Microbiol.* 2009;479:2834-43. doi: 10.1128/JCM.00908-09.
28. Idoko KE, Gómez I. Rhinocerebral mucormycosis in an inpatient with acquired immunodeficiency syndrome: A complication of therapy. *Infect Dis Clin Pract.* 2011;19:431-2. doi: 10.1097/IPC.0b013e31820a530b.
29. Martínez-Arias M, Bonifaz A. Mucormycosis rinocerebral fulminante. Reporte de caso clínico. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2015;62(2):86-90.
30. García P, Beltrán C, Guzmán AM, León P, Arredondo M, Fonseca X. Diagnóstico rápido de dos casos de mucormycosis con tinción de blanco de calcofluor. *Rev Chil. Infectol.* 2001;18(4):285-90. doi: 10.4067/S0716-10182001000400007.
31. Ling H, Yuan Z, Shen J, Wang Z, Xu Y. Accuracy of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of clinical pathogenic fungi: a meta-analysis. *J Clinical Microbiol.* 2014;52(7):2573-82. doi: 10.1128/JCM.00700-14
32. Walsh TJ, Gamaletsou MN, McGinnis MR, Hayden RT, Kontoyiannis DP. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis). *Clin Infect Dis.* 2012;54 (Suppl 1):S55-60. doi: 10.1093/cid/cir868.
33. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR 3rd, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):828-37. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2.
34. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol.* 1994;39(1):3-22. doi: 10.1016/s0039-6257(05)80041-4.
35. Khatiwoda P, Giri A, Khatiwoda P. Mucormycosis in diabetes mellitus. *J Adv Intern Med.* 2012;1:73-5. doi: 10.3126/jaim.v1i2.6531.
36. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(1):143-63. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.011.
37. Legerand M, Gits-Muselli M, Boutin L, Garcia-Hermoso D, Maurel V, Soussi S, et al. Detection of circulating mucorales DNA in critically ill burn patients: preliminary report of a screening strategy for early diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis.* 2016;63(10):1312-7. doi: 10.1093/cid/ciw563.
38. Quiroz N, Villanueva J del P, Lozano EA. Mucormycosis; *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2017;25(4):284-93. doi: 10.29176/2590843X.302.
39. Song G, Liang G, Liu W. Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: a clinical and diagnostic perspective from China. *Mycopathologia.* 2020;185(4):599-606. doi: 10.1007/s11046-020-00462-9.
40. McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med.* 2014;371(2):150-60. doi: 10.1056/NEJMr1216008.